

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
7 février 2002 (07.02.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/09731 A1

- (51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 33/00, 45/06, A61P 11/00
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/02396
- (22) Date de dépôt international : 23 juillet 2001 (23.07.2001)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
00/09881 27 juillet 2000 (27.07.2000) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : L'AIR
LIQUIDE SANTE (INTERNATIONAL) [FR/FR]; 10
rue Cognacq-Jay, F-75341 Paris Cedex 07 (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : LEMAIRE,
Marc [FR/FR]; 6 rue Joanes, F-75014 Paris (FR).
- (74) Mandataires : PITTIS, Olivier etc.; L'Air Liquide, SA,
75, quai d'Orsay, F-75321 Paris Cedex 07 (FR).
- (81) États désignés (national) : AU, CA, JP, US, ZA.
- (84) États désignés (régional) : brevet européen (AT, BE, CH,
CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, TR).
- Publiée :
— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont
reçues
- En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: USE OF CO FOR TREATING INFLAMMATION OF UPPER AIRWAYS OR BRONCHI

(54) Titre : UTILISATION DE CO DANS LE TRAITEMENT DE L'INFLAMMATION DES VOIES AERIENNES SUPERIEURES OU DES BRONCHES

(57) Abstract: The invention concerns the use of carbon monoxide (CO) or a carbon monoxide (CO) donor combined with at least a gas selected among nitrogen monoxide, carbon dioxide, helium, oxygen or nitrogen, and at least an active product with anti-inflammatory activity to produce a medicine for treating or preventing an acute or chronic inflammation in a human. Furthermore, the medicine may contain an additional gas selected among xenon, hydrogen, argon, neon, krypton, nitrogen oxide (N₂O), carbon-containing or fluorocarbon hydrocarbons, and their mixtures. The medicine is in the form of an inhalant aerosol. The inventive medicine is designed to treat any inflammatory pathology, vasoconstriction or bronchial constriction of the upper airways or of the bronchial tree, such as asthma, mucoviscidosis, pneumopathy and bronchial pneumopathy.

(57) Abrégé: L'invention concerne l'utilisation de monoxyde de carbone (CO) ou d'un agent donneur de monoxyde de carbone (CO) en association avec au moins un gaz choisi parmi le monoxyde d'azote, le dioxyde de carbone, l'hélium, l'oxygène et l'azote, et au moins un produit actif à action anti-inflammatoire pour fabriquer un médicament destiné à traiter ou prévenir une inflammation aiguë ou chronique chez l'homme. En outre, le médicament peut contenir un gaz additionnel choisi parmi le xénon, l'hydrogène, l'argon, le néon, le krypton, le protoxyde d'azote (N₂O), les hydrocarbures carbonés ou fluorocarbonés, et leurs mélanges. Le médicament se présente notamment sous forme d'aérosol inhalable. Le médicament de l'invention est destiné à traiter toute pathologie inflammatoire, vasoconstriction ou bronchoconstriction des voies aériennes supérieures ou de l'arbre bronchique, tel que l'asthme, la mucoviscidose, les pneumopathies et les broncho-pneumopathies.

WO 02/09731 A1

Utilisation de CO dans le traitement de l'inflammation
des voies aériennes supérieures ou des bronches.

5

L'invention porte sur une utilisation de monoxyde de carbone (CO) ou d'un donneur de CO pour fabriquer tout ou partie d'un médicament destiné à traiter ou à prévenir les pathologies ou affections inflammatoires aiguës ou chroniques, notamment tout ou partie d'un médicament gazeux inhalable.

10 Actuellement, les pathologies ou affections inflammatoires aiguës ou chroniques sont traitées à l'aide d'anti-inflammatoires variés, tels les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou d'autres molécules réputées avoir une telle action, par exemple le monoxyde d'azote (NO).

15 Cependant, ces produits ne peuvent être considérés comme totalement satisfaisants au plan thérapeutique car soit ils engendrent des effets secondaires pour le patient, soit ils présentent une activité anti-inflammatoire insuffisante pour être réellement efficaces.

Ainsi, il est connu que les anti-inflammatoires non-stéroïdiens ont une
20 efficacité souvent en rapport avec leur toxicité gastro-intestinale. En d'autres termes, leur administration par voie orale peut entraîner chez le patient des problèmes gastriques, plus ou moins sévères, jusqu'à des hémorragies locales du tractus gastro-intestinal.

Par ailleurs, les anti-inflammatoires stéroïdiens engendrent aussi de
25 nombreux d'effets secondaires et surtout un risque d'accoutumance et donc une obligation de sevrage du patient.

En outre, il a déjà été proposé d'utiliser du monoxyde d'azote (NO) gazeux, tel quel ou combiné à une molécule donneur de NO, comme produit anti-inflammatoire, compte tenu de son rôle probable dans la cascade de
30 l'inflammation. En particulier, il a déjà été proposé d'utiliser du NO gazeux

en tant qu'agent vasodilatateur pulmonaire ou broncho-dilatateur, comme décrit dans le document EP-A-560928.

Le monoxyde d'azote (NO) a aussi été proposé, par ailleurs, comme protecteur de la muqueuse gastrique lors d'une administration orale en
5 combinaison avec un produit ou des produits anti-inflammatoires non-stéroïdiens.

Le document WO-A-97/37644 décrit, quant à lui, l'utilisation de NO ou de monoxyde de carbone (CO) dans le traitement des hémoglobinopathies.

Plus récemment, le monoxyde de carbone (CO) endogène synthétisé
10 par les cellules du corps a été proposé comme la voie principale d'activité de l'hème oxydase, molécule de base du système inflammatoire chez le mammifère ; le CO endogène ayant vraisemblablement une activité de modulateur de l'hème oxydase.

Toutefois, à ce jour, il n'existe aucune solution thérapeutique pour le
15 traitement de l'inflammation qui soit réellement satisfaisante lorsqu'on rapporte l'efficacité du traitement au risque encouru par le patient et, en particulier, il n'existe aucune thérapeutique ayant vraiment fait la preuve de son efficacité par voie inhalée.

En d'autres termes, le problème qui se pose est de proposer une
20 composition thérapeutique réellement efficace pour lutter contre les pathologies inflammatoires aiguës ou chroniques, notamment administrable facilement par voie inhalée.

Le but de la présente invention est alors de résoudre le problème ci-dessus, c'est-à-dire de proposer un produit thérapeutique permettant de
25 traiter efficacement les pathologies inflammatoires, lequel produit thérapeutique soit aussi facile à produire au plan industriel.

De plus, le produit ou la composition de l'invention doit pouvoir notamment :

- agir plus en amont dans la cascade de l'inflammation et donc plus
30 efficacement et à moindre dose par rapport aux produits existants,

- être administré facilement de préférence par voie inhalée mais éventuellement par d'autres voies, telles les voies entérales et parentérales,
- et être administré sans effet secondaire pour le patient, c'est-à-dire en évitant les problèmes gastro-intestinaux de type hémorragiques tels ceux engendrés par les anti-inflammatoires non-stéroïdiens classiques.

L'invention concerne alors l'utilisation de monoxyde de carbone (CO) ou d'un agent donneur de monoxyde de carbone (CO) en association avec au moins un gaz choisi parmi le monoxyde d'azote (NO), le dioxyde de carbone (CO₂), l'hélium, l'oxygène, l'azote et leurs mélanges pour fabriquer un médicament ou une partie d'un médicament destiné à traiter ou prévenir une inflammation aiguë ou chronique, une bronchoconstriction et/ou une vasoconstriction chez l'homme ou l'animal.

Selon un deuxième aspect, l'invention concerne aussi l'utilisation de monoxyde de carbone (CO) ou d'un agent donneur de monoxyde de carbone (CO) en association avec au moins un produit actif à action anti-inflammatoire pour fabriquer un médicament ou une partie d'un médicament destiné à traiter ou prévenir une inflammation aiguë ou chronique chez l'homme ou l'animal.

Selon un troisième aspect, l'invention concerne l'utilisation de monoxyde de carbone (CO) ou d'un agent donneur de monoxyde de carbone (CO) en association avec au moins un gaz choisi parmi le monoxyde d'azote (NO), le dioxyde de carbone (CO₂), l'hélium, l'oxygène, l'azote et leurs mélanges, et au moins un produit actif à action anti-inflammatoire pour fabriquer un médicament ou une partie d'un médicament destiné à traiter ou prévenir une inflammation aiguë ou chronique chez l'homme ou l'animal.

Selon un quatrième aspect, l'invention a aussi trait à l'utilisation de monoxyde de carbone (CO) ou d'un agent donneur de monoxyde de carbone (CO) en association avec au moins un produit actif choisi parmi les β_2 -stimulants, la théophylline et dérivés, les broncho-dilatateurs

anticholinergiques et les cromones pour fabriquer un médicament ou une partie d'un médicament destiné à traiter ou prévenir une bronchoconstriction et/ou une vasoconstriction chez l'homme ou l'animal.

Selon un cinquième aspect, l'invention porte aussi sur l'utilisation de
5 monoxyde de carbone (CO) ou d'un agent donneur de monoxyde de carbone (CO) en association avec au moins un gaz choisi parmi le monoxyde d'azote (NO), le dioxyde de carbone (CO₂), l'hélium, l'oxygène, l'azote et leurs mélanges, et au moins un produit actif choisi parmi les β_2 -
stimulants, la théophylline et dérivés, les broncho-dilatateurs
10 anticholinergiques et les cromones pour fabriquer un médicament ou une partie d'un médicament destiné à traiter ou prévenir une bronchoconstriction et/ou une vasoconstriction chez l'homme ou l'animal.

Dans le cadre de l'invention, par "agent donneur de monoxyde de carbone (CO)", on entend une ou plusieurs molécules, ou un ou plusieurs
15 produits ou substances capables de fixer et/ou de transporter une ou plusieurs molécules de CO et subséquemment de libérer et/ou relâcher la ou lesdites molécules de CO, en particulier après son administration à l'homme ou à l'animal, par exemple au niveau ou dans l'organe cible à traiter.

De même, le terme "fabriquer" est considéré dans sons sens le plus
20 générique et est considéré comme totalement équivalent de termes analogues tel que "préparer".

Par ailleurs, il va de soi que le CO endogène, c'est-à-dire le CO synthétisé directement par le corps de l'homme ou de l'animal, est exclus de la présente invention.

25 Selon le cas, l'utilisation de l'invention peut comprendre l'une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- le monoxyde de carbone (CO) ou le donneur de monoxyde de carbone (CO) est sous forme gazeuse.

- le médicament ou la partie dudit médicament contient, en outre, au
30 moins un gaz additionnel choisi parmi le xénon, l'hydrogène, le protoxyde

d'azote (N₂O), l'argon, le néon, le krypton, les hydrocarbures carbonés ou fluoro-carbonés, et les mélanges de plusieurs de ces gaz. Les hydrocarbures carbonés ou fluoro-carbonés utilisables sont classiquement des gaz ou des mélanges gazeux à base d'heptafluoropropane, de
5 tétrafluoroéthane ou d'autres gaz similaires pouvant contenir aussi de l'hydrogène.

- le produit actif à action anti-inflammatoire est choisi parmi les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS), en particulier les corticostéroïdes et les minéralostéroïdes, tels que prednisone, dexta et méthylprednisolone.

10 - le produit actif à action anti-inflammatoire est choisi parmi les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS).

- le produit actif est choisi parmi les indoliques et dérivés, par exemple l'indométacine ; les arylcarboxyliques, par exemple le kétoprofène ou l'acide arylpropionique ; les dérivés oxicam, tels le pyroxygam ou les
15 fénamates ; les salicylés, par exemple l'acide acétylsalicylique, la théophylline et dérivés, les broncho-dilatateurs anticholinergiques et les cromones, tel que le cromoglycate, et leurs mélanges.

- le produit actif est choisi parmi les broncho-dilatateurs anticholinergiques, tel que bromure d'ipratropium, la théophylline et dérivés, les
20 broncho-dilatateurs anticholinergiques et les cromones, tel que le cromoglycate,

- le médicament ou la partie de médicament est sous forme inhalable, de préférence sous forme gazeuse ou d'aérosol.

- les β_2 -stimulants sont par exemple choisis parmi les composés
25 suivants : terbutaline, salbutamol et salmétérol.

- le médicament est destiné à traiter ou prévenir une pathologie inflammatoire, une vasoconstriction ou une bronchoconstriction des voies aériennes supérieures ou de l'arbre bronchique chez l'homme ou l'animal, de préférence une pathologie choisie parmi l'asthme, les pneumopathies, la
30 mucoviscidose et les broncho-pneumopathies.

- le médicament est destiné à traiter ou prévenir une pathologie inflammatoire systémique de type poly-artérite noueuse (PAN), poly-arthrite rhumatoïde (PR), et rhumatisme articulaire.

5 - le monoxyde de carbone (CO) ou l'agent donneur de monoxyde de carbone entre dans la composition d'un médicament administrable par voie inhalée, entérale, parentérale, transcutanée ou transdermique.

- le médicament contient une quantité thérapeutiquement efficace de monoxyde de carbone (CO), de préférence la quantité de CO est comprise entre 1 ppb et 1000 ppm, préférentiellement inférieure à 600 ppm.

10 L'invention concerne, par ailleurs, un mélange gazeux choisi parmi les mélanges CO/O₂, CO/N₂, CO/NO/N₂, CO/CO₂, CO/He, CO/N₂O, Ar/CO, Kr/CO, Ne/CO en tant que médicament ou partie de médicament à inhaler, ledit mélange pouvant contenir, en outre, de 10 à 30% en volume l'oxygène, par exemple un mélange CO/N₂O/O₂ ou CO/He/O₂.

15 Par exemple, le mélange gazeux contient (en volume) de 100 ppb à 600 ppm de NO, moins de 10% de CO₂, de 20 à 85 % d'hélium, de 18 à 50 % d'oxygène et de 10 à 99.999% d'azote.

 Selon encore un autre aspect, l'invention porte aussi sur la préparation médicamenteuse ou pharmaceutique sous forme d'un mélange gazeux ou d'un aérosol comprenant une proportion thérapeutiquement efficace de monoxyde de carbone (CO) ou d'un agent donneur de monoxyde de carbone (CO) et :

20

 . au moins un gaz vecteur et/ou propulseur choisi parmi l'hélium, l'oxygène, l'azote, le xénon, l'hydrogène, le dioxyde de carbone, l'argon, le monoxyde d'azote (NO), le protoxyde d'azote (N₂O), les hydrocarbures carbonés, fluoro-carbonés et les mélanges de plusieurs de ces gaz

25

 . et/ou au moins un produit actif choisi parmi les β_2 -stimulants, la théophylline et dérivés, les broncho-dilatateurs anticholinergiques et les cromones,

30 . et/ou au moins un produit actif à action anti-inflammatoire choisi

parmi les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) et les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS).

En résumé, la présente invention est basée sur la mise en évidence par les inventeurs que le monoxyde de carbone (CO), habituellement
5 présenté comme un gaz toxique, peut être utilisé à des fins thérapeutiques et, plus précisément, que le CO peut avoir une activité thérapeutique de par ses propriétés anti-proliférative, anti-aggrégante plaquettaire, anti-inflammatoire, bronchodilatatrice et vasodilatatrice.

De là, le monoxyde de carbone (CO) est susceptible d'être utilisé pour
10 combattre des troubles ou pathologies variées engendrant des réactions inflammatoires chez l'homme, par exemple certaines insuffisances respiratoires, notamment l'asthme aigu, la broncho-pneumopathie obstructive (BPCO) et toute autre manifestation clinique liée à une obstruction bronchique.

En effet, il est connu que, dans le cas de l'asthme et de plusieurs
15 autres pathologies obstructives analogues, la bronchoconstriction et les remaniements inflammatoires de la muqueuse bronchique, d'une part, et l'hypersécrétion de mucus, d'autre part, engendrent un accroissement des résistances des voies aériennes à l'écoulement des flux gazeux
20 respiratoires, principalement l'air, c'est-à-dire une prolifération des cellules formant notamment les bronches et bronchioles.

Cela entraîne alors un surcroît de travail respiratoire de la part du patient car celui-ci est contraint de majorer son travail respiratoire pour réussir à maintenir constants ses débits inspiratoires et expiratoires.

25 Ce travail excessif va alors entraîner rapidement un surmenage et une fatigue exagérée des muscles respiratoires.

De plus, des réactions inflammatoires ont également lieu au niveau des bronches et bronchioles.

Dès lors, une administration de CO au patient doit permettre de lutter
30 efficacement contre ces phénomènes grâce à l'activité anti-proliférative, anti-

aggrégante plaquettaire, anti-inflammatoire, broncho-dilatatrice et vasodilatatrice du CO.

En fait, la molécule de CO agit essentiellement de deux manières sur le processus inflammatoire, à savoir que :

- 5 - le CO inhibe de façon sélective l'expression d'agents pro-inflammatoires, tels que TNF-alpha, interleukin-1beta et macrophage inflammatory-1 beta . Or, ces agents jouent habituellement un rôle important dans le processus inflammatoire.

- 10 - le CO active et module la libération d'agents anti-inflammatoires, tel que l'interleukine 10.

Toutefois, bien que son mode d'action du CO ne soit pas totalement connu à ce jour, il est vraisemblable que celui-ci ne soit pas forcément lié à la voie CGMP-cyclique comme démontré avec le NO.

- 15 L'activité du CO est plus probablement lié à une autre voie faisant intervenir une protéine-kinase mitogène activé (MAP).

- 20 Cette activité anti-inflammatoire par une autre voie que la CGMP-cyclique conforte l'association des deux molécules gazeuses NO et CO. Il est logique de penser que l'action anti-inflammatoire du mélange NO/CO soit plus importante que celle des deux molécules prise isolément ; en d'autres termes, que ces deux molécules agissent en synergie.

On peut donc dire que l'utilisation de CO, éventuellement couplé à du NO, ouvre donc de nouvelles possibilités thérapeutiques dans le domaine de l'inflammation.

- 25 L'administration du CO peut se faire par voie inhalée, c'est-à-dire que le CO est administré au patient via son tractus respiratoires au moyen d'un dispositif de fourniture de CO, tel un ventilateur d'assistance respiratoire auquel vient se raccorder une source de CO de manière à administrer le CO au patient par l'intermédiaire d'un masque respiratoire, de lunettes respiratoires ou d'une canule.

- 30 L'administration du CO gazeux peut se faire soit de façon continu, soit

de façon pulsée, c'est-à-dire pendant toute ou partie de chaque phase inspiratoire du patient. Dans le deuxième cas, la détection du début et/ou de la fin de chaque phase inspiratoire et/ou expiratoire se fait classiquement au moyen d'un dispositif adapté à cet effet.

- 5 Lorsqu'on délivré du CO sous forme gazeuse à un patient, on prend garde à ce que le gaz respiratoire administré au patient contienne, outre le CO ou le donneur de CO, de l'oxygène en quantité non-hypoxique, c'est-à-dire une proportion suffisante pour assurer une ventilation correcte du patient, tel de l'air ou un mélange gazeux contenant de l'ordre de 19 à 23 %
10 d'oxygène, le reste étant un ou plusieurs gaz inertes, tel l'azote.

Par ailleurs, comme expliqué ci-dessus, le monoxyde de carbone (CO) ou l'agent donneur de monoxyde de carbone (CO) est utilisé selon l'invention en association avec un ou plusieurs autres gaz et/ou avec au moins un produit actif à action anti-inflammatoire.

- 15 En effet, une telle utilisation en association peut conduire à une amélioration notable de l'effet du produit actif à action anti-inflammatoire en présence de CO par rapport à une utilisation du même produit mais sans CO.

En d'autres termes, de par ses propriétés suscitées, le CO conduit
20 parfois à une effet améliorateur ou synergique de l'action du produit actif en permettant de faciliter l'assimilation dudit produit actif par le patient.

Il en va de même de l'association du CO avec certains gaz, tel le NO.

- Il est à préciser que les mélanges médicamenteux selon l'invention peuvent être fabriqués non seulement directement sur leur site d'utilisation et juste avant leur administration au patient mais aussi dans un site de
25 conditionnement de produits pharmaceutiques, tel un laboratoire de fabrication pharmaceutique, avant d'être acheminé sous forme conditionnée jusque sur leur site d'utilisation.

Revendications

1. Utilisation de monoxyde de carbone (CO) ou d'un agent donneur
5 de monoxyde de carbone (CO) en association avec au moins un gaz choisi
parmi le monoxyde d'azote (NO), le dioxyde de carbone (CO₂), l'hélium,
l'oxygène, l'azote et leurs mélanges pour fabriquer un médicament ou une
partie d'un médicament destiné à traiter ou prévenir une inflammation aiguë
ou chronique, une bronchoconstriction et/ou une vasoconstriction.
10
2. Utilisation de monoxyde de carbone (CO) ou d'un agent donneur
de monoxyde de carbone (CO) en association avec au moins un produit actif
à action anti-inflammatoire pour fabriquer un médicament ou une partie d'un
médicament destiné à traiter ou prévenir une inflammation aiguë ou
15 chronique.
3. Utilisation de monoxyde de carbone (CO) ou d'un agent donneur
de monoxyde de carbone (CO) en association avec au moins un gaz choisi
parmi le monoxyde d'azote (NO), le dioxyde de carbone (CO₂), l'hélium,
20 l'oxygène, l'azote et leurs mélanges, et au moins un produit actif à action
anti-inflammatoire pour fabriquer un médicament ou une partie d'un
médicament destiné à traiter ou prévenir une inflammation aiguë ou
chronique.
- 25 4. Utilisation de monoxyde de carbone (CO) ou d'un agent donneur
de monoxyde de carbone (CO) en association avec au moins un produit actif
choisi parmi les β_2 -stimulants, la théophylline et dérivés, les broncho-
dilateurs anticholinergiques et les cromones pour fabriquer un médicament
ou une partie d'un médicament destiné à traiter ou prévenir une
30 bronchoconstriction et/ou une vasoconstriction.

5. Utilisation de monoxyde de carbone (CO) ou d'un agent donneur de monoxyde de carbone (CO) en association avec au moins un gaz choisi parmi le monoxyde d'azote (NO), le dioxyde de carbone (CO₂), l'hélium, l'oxygène, l'azote et leurs mélanges, et au moins un produit actif choisi parmi les β_2 -stimulants, la théophylline et dérivés, les broncho-dilatateurs anticholinergiques et les cromones pour fabriquer un médicament ou une partie d'un médicament destiné à traiter ou prévenir une bronchoconstriction et/ou une vasoconstriction.
6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5, dans laquelle le monoxyde de carbone (CO) ou le donneur de monoxyde de carbone (CO) est sous forme gazeuse.
7. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, dans laquelle le médicament ou la partie dudit médicament contient, en outre, au moins un gaz additionnel choisi parmi le xénon, l'hydrogène, l'argon, le krypton, le néon, le protoxyde d'azote (N₂O), les hydrocarbures carbonés ou fluoro-carbonés, et les mélanges de plusieurs de ces gaz.
8. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, dans laquelle le produit actif à action anti-inflammatoire est choisi parmi les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS), en particulier les corticostéroïdes et les minéralostéroïdes.
9. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, dans laquelle le produit actif à action anti-inflammatoire est choisi parmi les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS).
10. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3 et 9, dans laquelle

le produit actif est choisi parmi les indoliques et dérivés, les arylcarboxyliques, les dérivés oxicam, les salicylés, les β_2 -stimulants, la théophylline et dérivés, les broncho-dilatateurs anticholinergiques, les cromones et leurs mélanges.

5

11. Utilisation selon l'une des revendications 1, 4 et 5, dans laquelle le produit actif est choisi parmi les broncho-dilatateurs anti-cholinergiques.

10 12. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 11, dans laquelle le médicament ou la partie de médicament est sous forme inhalable, de préférence sous forme gazeuse ou d'aérosol.

15 13. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 12, dans laquelle le médicament est destiné à traiter ou prévenir une pathologie inflammatoire, une vasoconstriction ou une bronchoconstriction des voies aériennes supérieures ou de l'arbre bronchique chez l'homme ou l'animal, de préférence une pathologie choisie parmi l'asthme, la mucoviscidose, les pneumopathies et les broncho-pneumopathies.

20 14. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 12, dans laquelle le médicament est destiné à traiter ou prévenir une pathologie inflammatoire systémique, en particulier de type poly-artérite noueuse (PAN), poly-arthrite rhumatoïde (PR) et rhumatisme articulaire.

25 15. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 14, dans laquelle le monoxyde de carbone (CO) ou l'agent donneur de monoxyde de carbone entre dans la composition d'un médicament administrable par voie inhalée, entérale, parentérale, transcutanée ou transdermique.

30 16. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 15, dans laquelle le

médicament contient une quantité thérapeutiquement efficace de monoxyde de carbone (CO), de préférence la quantité de CO est comprise entre 1 ppb et 1000 ppm, préférentiellement inférieure à 600 ppm.

- 5 17. Mélange gazeux choisi parmi les mélanges CO/O₂, CO/N₂, CO/NO/N₂, CO/CO₂, CO/He, CO/N₂O, Ar/CO, Kr/CO, Ne/CO en tant que médicament ou partie de médicament à inhaler, de préférence ledit mélange contient, en outre, de 10 à 30% en volume l'oxygène.
- 10 18. Préparation médicamenteuse ou pharmaceutique sous forme d'un mélange gazeux ou d'un aérosol comprenant une proportion thérapeutiquement efficace de monoxyde de carbone (CO) ou d'un agent donneur de monoxyde de carbone (CO) et
- 15 - au moins un gaz vecteur et/ou propulseur choisi parmi l'hélium, l'oxygène, l'azote, le xénon, l'hydrogène, le dioxyde de carbone, l'argon, le monoxyde d'azote (NO), le protoxyde d'azote (N₂O), les hydrocarbures carbonés, fluoro-carbonés et les mélanges de plusieurs de ces gaz,
- 20 - et/ou au moins un produit actif choisi parmi les β_2 -stimulants, la théophylline et dérivés, les broncho-dilatateurs anticholinergiques et les cromones
- et/ou au moins un produit actif à action anti-inflammatoire choisi parmi les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) et les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 01/02396

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K33/00 A61K45/06 A61P11/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 08523 A (MESSER GRIESHEIM) 5 March 1998 (1998-03-05) claims 1,4-6,12 page 14, line 27 -page 15, line 2	1,6,7, 12,13, 15,16
X	WO 97 37644 A (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION) 16 October 1997 (1997-10-16) cited in the application claims 1,2,12,14	1,6,7, 12,13, 15,16



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 December 2001

Date of mailing of the international search report

12/12/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Peeters, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/02396

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9808523 A	05-03-1998	DE 19634530 A1	05-03-1998
		DE 19734279 A1	11-02-1999
		CN 1228706 A	15-09-1999
		WO 9808523 A1	05-03-1998
		EP 0921807 A1	16-06-1999
		HR 970465 A1	31-08-1998
		JP 2000517311 T	26-12-2000
WO 9737644 A	16-10-1997	AP 897 A	17-11-2000
		AU 720686 B2	08-06-2000
		AU 2440397 A	29-10-1997
		BR 9708601 A	03-08-1999
		CA 2251530 A1	16-10-1997
		CN 1227485 A	01-09-1999
		EP 0914103 A1	12-05-1999
		JP 2000510448 T	15-08-2000
		WO 9737644 A1	16-10-1997
		US 5885621 A	23-03-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den internationale No
PCT/FR 01/02396

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 A61K33/00 A61K45/06 A61P11/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 98 08523 A (MESSER GRIESHEIM) 5 mars 1998 (1998-03-05) revendications 1,4-6,12 page 14, ligne 27 -page 15, ligne 2	1,6,7, 12,13, 15,16
X	WO 97 37644 A (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION) 16 octobre 1997 (1997-10-16) cité dans la demande revendications 1,2,12,14	1,6,7, 12,13, 15,16
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déliminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 6 décembre 2001		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 12/12/2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Peeters, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Der nternationale No

PCT/FR 01/02396

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9808523	A	05-03-1998	DE 19634530 A1	05-03-1998
			DE 19734279 A1	11-02-1999
			CN 1228706 A	15-09-1999
			WO 9808523 A1	05-03-1998
			EP 0921807 A1	16-06-1999
			HR 970465 A1	31-08-1998
			JP 2000517311 T	26-12-2000
WO 9737644	A	16-10-1997	AP 897 A	17-11-2000
			AU 720686 B2	08-06-2000
			AU 2440397 A	29-10-1997
			BR 9708601 A	03-08-1999
			CA 2251530 A1	16-10-1997
			CN 1227485 A	01-09-1999
			EP 0914103 A1	12-05-1999
			JP 2000510448 T	15-08-2000
			WO 9737644 A1	16-10-1997
			US 5885621 A	23-03-1999